

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年4月1日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/026317 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/7016,
31/702, 31/732, 7/00, A61P 1/04, 11/02, 11/06, 17/00,
17/04, 27/14, 43/00, C08B 37/06, C07H 3/04, 3/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012002

(22) 国際出願日: 2003年9月19日 (19.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-275368 2002年9月20日 (20.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立
行政法人農業・生物系特定産業技術研究機構 (IN-
CORPORATED ADMINISTRATIVE AGENCY, NA-
TIONAL AGRICULTURE AND BIO-ORIENTED RE-
SEARCH ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒305-8517 茨城
県つくば市観音台 3-1-1 Ibaraki (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 敬
一 (TANAKA, Keiichi) [JP/JP]; 〒300-0844 茨城
県土浦市乙戸町1043-11 Ibaraki (JP). 天野 貴之
(AMANO, Takayuki) [JP/JP]; 〒305-0046 茨城県つ
くば市東2-5-8東アパルトマン201 Ibaraki (JP). 村

松昇 (MURAMATSU, Noboru) [JP/JP]; 〒765-0004 香
川県善通寺市善通寺町2069-3-401 Kagawa (JP). 立
木 美保 (TATSUKI, Miho) [JP/JP]; 〒305-0044 茨城
県つくば市並木2-11-214-803 Ibaraki (JP). 朝倉 利
員 (ASAKURA, Toshikazu) [JP/JP]; 〒300-0815 茨城県
土浦市中高津1-9-43 Ibaraki (JP). 伊藤 巖 (ITO, Iwao)
[JP/JP]; 〒300-0022 茨城県土浦市白鳥町1057-13
Ibaraki (JP). 石川 悦夫 (ISHIKAWA, Etsuo) [JP/JP]; 〒
305-0035 茨城県つくば市松代3-24-2 4-303 Ibaraki
(JP). 佐藤 宏一 (SATO, Koichi) [JP/JP]; 〒305-0834 茨
城県つくば市手代木1936-9 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒
105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5
森ビル 3階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HISTAMINE RELEASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: ヒスタミン遊離抑制剤

(57) Abstract: It is intended to provide a histamine release inhibitor which contains, as the active ingredient, pectin or its salt or a pectin hydrolysate; and medicinal compositions, cosmetics, foods and drinks containing this inhibitor.

(57) 要約: 本発明は、ペクチン若しくはその塩、又はペクチンの加水分解物を有効成分とするヒスタミン遊離抑制剤、該抑制剤を含んでなる医薬組成物、化粧品及び飲食品を提供する。

WO 2004/026317 A1

明 細 書

ヒスタミン遊離抑制剤

技術分野

本発明は、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患を予防及び／又は治療し得る、ヒスタミン遊離抑制剤、並びに該抑制剤を含んでなる医薬組成物、化粧料及び飲食品に関する。

背景技術

ヒスタミンは、炎症及び即時型アレルギー疾患において重要な役割を果たしている。免疫的な刺激によって肥満細胞及び好塩基球の脱顆粒が引き起こされ、その際に、ヒスタミン、ロイコトリエン、セロトニン等の生体内化学伝達物質が血液中に放出される。

前記生体内化学伝達物質において、特にヒスタミンについては最も研究がなされている。血液中に遊離されたヒスタミンは各器官のヒスタミン受容体と結合し、血管透過性亢進、平滑筋萎縮、粘液分泌亢進等の症状を引き起こす原因となる。その結果、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患が引き起こされることが知られている（例えば、White, M. V. et al., "Journal of Allergy and Clinical Immunology", 1990, 86: p. 599-605参照）。

また、気管支ぜん息患者において気管支肺胞洗浄を行った場合、洗浄液中のヒスタミン濃度が健常人に比べ有意に高いことが報告されている（例えば、Casale, T.B. et al., "Journal of Clinical Investigation", 1987, 79: p. 1197-1203参照）。

従って、アレルギー及び炎症を抑制するには、ヒスタミン等の生体内化学伝達物質が血液中へ遊離するのを抑制することが必要である。

現在、ヒスタミンを原因とするアレルギー疾患の治療には、次の2つの方法が用いられている。第1の方法は、ヒスタミン受容体をブロックすることを目的として、抗ヒスタミン剤と呼ばれる化学合成製品を投与する方法である。第2の方

方は、肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑える、肥満細胞ヒスタミン遊離抑制剤を投与する方法である。

しかしながら、前者の抗ヒスタミン剤を服用した場合、眠気、めまい、倦怠感が起こったり、あるいは不整脈などの副作用が生じる問題点があり、服用により一時的に治療することはできるが、予防を目的として継続的に服用するには危険である。また、後者の方法は、肥満細胞でヒスタミン遊離抑制剤を用いた細胞レベルでの試験は行われているが、実際に服用または塗布した場合に、血液中を移行して肥満細胞に直接作用するか否かが明確でないという点に問題がある。

従って、アレルギー疾患の予防及び／又は治療には、安全であり、服用または塗布した場合に確実な効果が確認されているヒスタミン遊離抑制剤が望まれている。

一方、オランダ・ズッフェン地域の住民に対する研究において、ぜん息、気管支炎、肺気腫等の慢性非特異的肺疾患と食生活について25年間(1960-1985年)にわたって調査が行われた(Miedema, I. et al., "American Journal of Epidemiology", 1993, 138: p.37-45参照)。その結果、野菜や魚類の摂取と前記慢性非特異的肺疾患の発症との間には有意な差は認められなかった。しかしながら、果物の摂取によりこれらの病気の発症は抑制され、果物の摂取と前記慢性非特異的肺疾患との間には負の相関があることが確認された(相対危険度0.73:95%信頼区間0.53-0.99)。特に、リンゴやナシを1日70g以上摂取している人と14g以下の摂取の人とを比較した場合の相対危険度は、0.63(95%信頼区間0.45-0.88)であることから、リンゴやナシの摂取によりぜん息等の慢性非特異的肺疾患のリスクを37%減ずることが出来る。このことから、日常的に果物(特にリンゴとナシ)を多く摂取することにより、気管支ぜん息等の慢性非特異的肺疾患を予防できることが明らかとなった。しかしながら、この報告には、リンゴやナシの果物に含まれるいずれの成分が気管支ぜん息等の慢性非特異的肺疾患の予防に有効であるかについては開示されていない。

また、Yamadaらは、ラットを用いた動物実験において、グアーガム(guar gum)、グルコマンナン、高メトキシシルペクチン等の水溶性食物繊維の摂取による血清脂質濃度とIgA産生について不溶性セルロースと比較検討し、血清中のIgA濃度が水溶性食物繊維の摂取によって増加すると報告している(Yamada, K.

et al., "Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry", 1999, 63: p. 21 63-2167参照)。しかしながら、この報告においては、ペクチンとアレルギー反応に関与する I g E 抗体産生との関係については記載されておらず、また、ペクチンがヒスタミン産生に影響を及ぼすことについても全く開示されていない。

発明の開示

本発明は、日常的に服用しても安全であり、かつ、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患を予防及び／又は治療し得る、ヒスタミン遊離抑制剤、並びに該抑制剤を含んでなる医薬組成物、化粧料及び飲食品を提供することを目的とする。

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、すでに食品素材として広く用いられているペクチンに血液中のヒスタミン濃度を低下させる作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下の（１）～（９）を提供する。

（１） ペクチン若しくはその塩、又はペクチンの加水分解物を有効成分として含んでなるヒスタミン遊離抑制剤。

（２） ペクチンが、５０％以上９０％以下のエステル化度を有する高メトキシルペクチンである、（１）に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

（３） ペクチンが、３％以上５０％未満のエステル化度を有する低メトキシルペクチンである、（１）に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

（４） ペクチンの加水分解物が、２～１００重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸である、（１）に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

（５） ペクチンの加水分解物が、ガラクトロン酸、ラムノース、アラビノース、キシロース、フコース及びガラクトースからなる群から選択される１種又は２種以上を構成成分として含んでなるオリゴ糖である、（１）に記載のヒスタミン遊離抑制剤。

（６） アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、及び／又は花粉症を予防及び／又は治療するための、（１）～（５）のいずれかに記載のヒスタミン遊離抑制剤。

（７） （１）～（６）のいずれかに記載の抑制剤を含んでなる医薬組成物。

- (8) (1) ~ (6) のいずれかに記載の抑制剤を含んでなる化粧品。
(9) (1) ~ (6) のいずれかに記載の抑制剤を含んでなる飲食品。

本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2002-275368の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

図1は、リンゴペクチンの構造の一例を示す図である。

図2は、ペクチン摂取期間と採血時期を示す図である。

図3は、試験期間中の被験者毎の血液中ヒスタミン濃度の変動を示す図である。

発明を実施するための形態

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

本発明のヒスタミン遊離抑制作用を有するペクチンはペクチン質とも称し、植物細胞壁の構成成分であり、自然界に広く存在する酸性多糖である。ペクチン（質）の化学的構造は、D-ガラクトツロン酸が α -1,4結合で結合しているポリガラクトツロン酸（ポリガラクトツロナン）の一部に、 α -1,2結合したL-ラムノースが混在する主鎖（ラムノガラクトツロナン）に、アラビノース、キシロース、フコース、ラムノース及びガラクトース等の中性糖からなる側鎖が櫛状構造に結合している。側鎖はペクチン（質）の約10%前後を占め、その多くは、ラムノースの4位に結合しているが、ガラクトツロン酸の一部にも結合していることもある。なお、ペクチンの構造の例として、図1にリンゴペクチンの構造の一例を示す。

本発明のペクチン（質）には、プロトペクチン、ペクチニン酸、ペクチン酸、ポリガラクトツロン酸が含まれる。「プロトペクチン」とは、植物組織中でセルロース、ヘミセルロース、リグニン、タンパク質等とペクチンとが結合した、水に不溶な物質であり、成熟（酵素）により可溶化し、ペクチニン酸になるものである。「ペクチニン酸」は狭義のペクチンとして知られており、D-ガラクトツロン酸が α -1,4結合によって重合している鎖状分子のポリガラクトツロン酸（ポリガラクトツロナンとも称する）で、その一部のカルボキシル基が部分的にメチルエステル化してメトキシル基になっている。従って、ペクチニン酸は、メトキシル基含有量の比較的少ない水溶性の物質である。また、「ペクチン酸」とは、D-ガラクトツ

ロン酸が α -1,4結合によって重合しているポリガラクトン酸であり、すなわち、これは、メトキシ基を全く（又はほとんど）含まないペクチニン酸である。

ペクチンは、ガラクトン酸のカルボキシ基のメチルエステル化の割合によって、一般にエステル化度が50%以上100%以下である高メトキシルペクチン（HMペクチンとも称する）とエステル化度が0%以上50%未満である低メトキシルペクチン（LMペクチンとも称する）とに分類されるが、本発明の抑制剤に用いられるペクチンはエステル化度によって限定されるものではなく、高メトキシルペクチン、低メトキシルペクチン、これらの混合物のいずれのペクチンをも使用することができる。

しかしながら、本発明で使用する上では、好ましくは、エステル化度が3～90%のペクチンである。高メトキシルペクチンは、果実内で存在する形態に近いため、エステル化度が50%～90%の高メトキシルペクチンがより好ましく、エステル化度が65%～85%の高メトキシルペクチンが特に好ましい。

また、分子量も特に制限されるものではないが、医薬組成物、化粧品、飲食品へ添加する際、溶解性を高める観点から低分子量のものが好ましい。例えば、本発明のペクチンの由来は特に限定されず、天然由来のものであっても合成のものであってもよいが、特にペクチンを多く含有し、通常、ペクチン製造の原料として用いられている柑橘類の果皮やリンゴの搾り粕、トウモロコシふすま、小麦ふすま、甜菜ファイバー、大豆ファイバー、脱脂米ぬか由来のものが好ましい。

ペクチンの製法も特に限定されないが、通常、工業的製造で用いられているペクチンの製法を実施することができる。例えば、高温酸性液中でリンゴの絞りかす又はカンキツ類の皮に含まれているプロトペクチンを加水分解した後、圧縮、濾過する。得られた濾液を濃縮し、アルコールでペクチンを沈殿させ、洗浄後、乾燥、粉碎して粉末として取り出すことができる。得られたペクチンを酸または酵素、アンモニアで処理し、脱メチル化するとエステル化度の低い低メトキシルペクチンとなる（「新版食品工業総合事典」（食品工業学会編、光琳））。また、実験室スケールのペクチンの抽出法については、小沢純一郎、（1970）ペクチン質、蛋白質・核酸・酵素、15：888-894を参照することができる。

また、すでに、ゲル化剤、安定剤、増粘剤等として市販されている食品添加物のペクチンを直接利用することもできる。例えば、高メトキシルペクチンとして

は、例えば、UNIPLECTINE type HM 1、UNIPLECTINE type PG 109C、UNIPLECTINE type SS 150、UNIPLECTINE type AYD 30（以上、SKW BIOSYSTEMS社製）、GENU pectin type YM-150-LJ、GENU pectin type D Slow Set、GENU pectin type BETA（以上、CPケルコ社製）等が挙げられる。また、低メトキシルペクチンとしては、例えば、UNIPLECTINE type OF 805、UNIPLECTINE type AMP 285、UNIPLECTINE type OB 700、UNIPLECTINE type AYD30（以上、SKW BIOSYSTEMS社製）、GENU pectin type LM-12-1CG（以上、CPケルコ社製）等を挙げる事ができる。

さらに、上記のようにして得られるペクチンは、カルボキシル基が種々のアルカリ、例えば、ナトリウム、カルシウム、カリウム等との塩を形成しているものであってもよい。

本発明においては、ペクチンの加水分解物もヒスタミン遊離抑制剤の有効成分として使用可能である。ペクチンの加水分解物は、例えば、1%ペクチナーゼあるいは細胞壁分解酵素等の酵素によるペクチンの加水分解、又は酸あるいはアルカリを作用させることによるペクチンの加水分解によって得ることができる。1%ペクチナーゼとしては、例えば、ポリガラクトナーゼが挙げられ、37℃で4時間、pH 4.5で作用させることができる。また、本発明において好適に使用される細胞壁分解酵素としては、例えばマセロチーム（ヤクルト薬品工業社製）、ペクトリアーゼ（キッコーマン社製）等が挙げられ、37℃で4時間、pH 5.5で作用させることができる。酸としては、例えば、1～2Nの塩酸又は硫酸等を使用することができ、100℃で3時間作用させることができる。また、アルカリとしては、例えば、0.05Nの水酸化ナトリウムを用いることができ、0℃で24時間作用させることができる。但し、これらの加水分解条件は、本発明を限定するものではない。

上記のような酵素又は酸若しくはアルカリによる加水分解によって、本発明のペクチンの加水分解物を得ることができる。該加水分解物には、各種重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸が含まれる。さらに、これらをゲル濾過、限外濾過等で精製することによって、所望の重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸を得ることができる。このうち、2～100重合度のオリゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸が好ましく、特に、2～10重合度のオリゴガラクトロン酸が好ましい。なお、これらのオリ

ゴガラクトロン酸及び／又はポリガラクトロン酸は、酵素又は酸若しくはアルカリによる加水分解の部位及び強さによって、アラビノース、キシロース、フコース、ラムノース及びガラクトース等の中性糖からなる側鎖部分及びその一部が結合された状態のものであってもよい。

さらに、酵素又は酸若しくはアルカリによる加水分解を十分に行うことによって、ガラクトロン酸、ラムノース、アラビノース、キシロース、フコース及びガラクトースからなる群から選択される1種又は2種以上を構成成分として含んでなるオリゴ糖を得ることができる。これらのオリゴ糖も本発明の加水分解物に含まれる。このうち、特に、アラビノースのオリゴ糖が特に好ましい。

なお、これらのオリゴ糖、並びに、上記のオリゴガラクトロン酸、ポリガラクトロン酸は市販品を利用することもできる。例えば、アラビノースのオリゴ糖は、メガザイム社（アイルランド）から市販されている。

ペクチンが血液中のヒスタミン濃度を低下させる作用を有するか否かについての確認は、例えば、被験者にペクチンを3週間摂取させ、摂取開始前、摂取終了時、摂取終了時から2週間後に採血し、血液中のヒスタミン濃度を測定して判定することができる。この方法により、本発明者等は、ペクチンの摂取により、血液中のヒスタミン濃度が著しく低下することを確認した。

以上のように、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物は血液中のヒスタミン濃度を低下させる特徴を有する。従って、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物を有効成分として含んでなるヒスタミン遊離抑制剤は、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患の予防及び／又は治療に使用する場合にそのまま投与することができる。

さらに、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物を有効成分として含んでなるヒスタミン遊離抑制剤と、公知の方法により薬学的に許容される種々の担体及びその他の成分とを混合し、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患を予防及び／又は治療するための医薬組成物とすることができる。

ヒスタミン遊離抑制医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口剤や注射剤、軟膏、クリーム、ローション、ゲ

ル等の外用剤等の非経口剤などの形態が挙げられ、常法により製剤化することができる。投与形態としては、経口、非経口（静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下など）、あるいは直腸、鼻腔、目等を介して、若しくは皮膚への適用によってヒトを含む動物に投与することができ、特に限定するものではないが、予防的な投与も含め、長期間の投与とすべき場合があることを考慮すれば、投与の簡便性及び患者の精神的・肉体的負担が少ない経口投与または皮膚への適用が好ましい。

その他の成分として、同時投与上、問題がない限り、公知の他の抗炎症剤、アレルギー抑制剤とを組み合わせ使用することも可能である。

本発明の医薬組成物に用いられる薬学的に許容される担体としては、製剤素材として通常使用される、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤等を適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、矯味剤、香料、被覆剤等の添加物を用いることもできる。

具体的には、固形担体としては、例えば、デンプン、乳糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなどを用いることができる。また、液体担体としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、プロピレングリコール等、ゴマ油、トウモロコシ油などを用いることができる。これらの担体は、剤形または投与形態に応じて適宜選択すればよい。

本発明のペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物の投与量は、ヒスタミンの遊離を抑制し得る量であればいかなる量であってもよく、投与は単回または複数回に分けて、1日あたり1回～数回投与することができるが、使用（治療及び／又は予防）目的、被験者の年齢、体重、投与方法などにより適宜決定するのが好ましい。

また、ペクチン若しくはその塩、又はペクチン加水分解物を有効成分として含んでなるヒスタミン遊離抑制剤は、化粧品に成分として添加することによって、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患を予防または症状を軽減するための化粧品を得ることができる。

本発明において、化粧品には、例えば、化粧水、乳液、クリーム、入浴剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの化粧品には、必要に応じ、油分、保湿剤、紫外線吸収剤、酸化防止剤、保存剤等、通常の化粧品原料として使用されているものを適宜配合することができる。また、通常、化粧品に用いられている他の抗炎症原料、例えば、グリチルリチン酸、塩酸ジフェンヒドラミン等を必要に応じて添加することもできる。

さらに、本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、飲食品に原料として添加することによって、ヒスタミン遊離抑制活性を有する飲食品を提供することができる。飲食品の例としては、清涼飲料、炭酸飲料、乳酸飲料、ジュース、栄養ドリンク等の飲料；ジャム、ゼリー、クリーム、アイスクリーム、飴等の菓子・氷菓類、ビスケット、プリン、クランチチョコレート、コーンフレーク；ヨーグルト等の乳製品；マヨネーズ、ドレッシング等の調味料等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。飲食品に対する本発明のヒスタミン遊離抑制剤の配合割合は、特に限定されないが、添加する飲食品の物性等に応じて適宜設定することができる。本発明の飲食品は、果物をそのまま摂取するだけでは得られない多量のヒスタミン遊離抑制剤を含有するため、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患を予防及び症状を軽減する上で非常に効果的である。

上記の医薬組成物、化粧品及び飲食品の投与量、使用量又は摂取量は、ペクチンが、FAO/WHOにおいて、1日当たりの許容摂取量を定める必要がない食品添加物に分類されていることから、特に上限を設定するものではなく、その使用形態及び目的、被験者の状態等に応じて、適宜設定することができるが、例えば、経口投与又は摂取の場合、1日当たり、0.1～50 g、好ましくは6～36 g、より好ましくは8～20 gの投与（摂取）量とすることができる。

非経口投与の医薬組成物及び化粧料の場合には、本発明のヒスタミン遊離抑制剤の含有量は製剤中0.0001～50.0% (w/w)の範囲とすることができるが、好ましくは0.001%以上、より好ましくは0.01%以上、更に好ましくは0.1%以上である。上限は、製剤の物理的・化学的性質によって定められる。尚、入浴剤に含有させる場合には、使用時に上記濃度範囲となるように製剤化すれば良い。

本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、現時点において考慮すべき副作用が報告さ

れていないため、これを含んでなる化粧品及び飲食品は、ヒトを含む動物において、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの疾患の予防及び／又は治療を目的として継続的に使用または摂取させることができる。

以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[実施例1] ペクチン摂取による血中ヒスタミン濃度の変化の確認

被験者にペクチンを3週間摂取させ、摂取開始前、摂取終了時、摂取終了時から2週間後に採血し、血液中のヒスタミン濃度を測定して判定した。

ペクチンは、特開2000-014336号公報に記載されている増粘多糖類素材の製法に基づいて、摂取に好適な顆粒ペクチンを調製した。すなわち、リンゴ由来の高メトキシルペクチン粉体製品アップルペクチンHM-1（ペクチン含量90.5%、エステル化度72~76）（SKW BIOSYSTEMS社製：フランス）と無水結晶ブドウ糖を1：1に配合した混合粉末をそのまま無水条件下で加熱処理してペクチン顆粒を得て本試験に用いた。

被験者（成人14名：平均47才、25~68才、男性11名、女性3名）に、3週間の期間、1日にペクチン顆粒22.2g（9.99gペクチン当量）を目安に摂取させた。摂取開始前、摂取終了時および摂取終了から2週間後に採血を行い、血漿中のヒスタミン濃度を測定した。なお、試験は摂取開始前2週間を含めた連続した7週間の期間で行い、試験期間中は食事制限としてペクチンの摂取を制限する目的で果物の摂取を制限した。また、薬品の服用の有無についても調べた。

ペクチン摂取の期間と採血の試験設計を図2に示す。

血漿中のヒスタミン濃度の定量法は下記の通り行った。EDTA 2K採血管を用いて血液を2ml採血し、20分以内に遠心分離（4℃、1500rpm、15分間）を行い、血漿の0.5mlを分注後、直ちに凍結しヒスタミンの定量に用いた。ヒスタミンの定量は、ヒスタミンELISAキット（イムノテック社）により行った。各期間でのヒスタミン濃度の平均値を表1に示す。ペクチン顆粒3週間摂取後と摂取開始前あるいは摂取終了2週間後との有意差はt検定により求めた。

表 1

	ヒスタミン濃度 (ng/ml)	t 検定
摂取前 (ペクチン非摂取)	0.70	P<0.01
ペクチン摂取	0.53	
摂取後 (ペクチン非摂取)	0.67	P<0.05

表 1 の結果から明らかなように、ペクチン顆粒の摂取開始前と比較して、摂取後の血漿中のヒスタミン濃度は、平均値で 0.70 ng/ml から 0.53 ng/ml に有意に低下した ($P<0.01$)。また、摂取終了 2 週間後では、摂取前に近い値である 0.67 ng/ml まで有意に増加した ($P<0.05$)。

また、各被験者毎の血中ヒスタミン濃度の変動を図 3 に示した。被験者 14 名中 11 名において、ペクチン顆粒の摂取によりヒスタミン濃度が低下した。

以上の結果から、ペクチンの摂取により血液中のヒスタミン濃度が低下することが明らかになった。

[実施例 2] 医薬組成物の調製

下記組成により、錠剤を直接圧縮成形で製造した。

高メトキシルペクチン粉体	100 mg
結晶セルロース	400 mg
乳糖	90 mg
ヒドロキシプロピルセルロースー L	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
全量	500 mg

[実施例 3] クリームの調製

以下の配合により、クリーム（化粧料）を常法に従って製造した。

(配合)

高メトキシルペクチン粉体	0.5 %
ステアリン酸	8.0 %
ステアリルアルコール	4.0 %

ステアリン酸ブチル	6.0%
プロピレングリコール	5.0%
モノステアリン酸グリセリン	2.0%
水酸化カリウム	0.4%
防腐剤	適量
酸化防止剤	適量
香料	適量

上記の組成に精製水を加えて100%とした。

[実施例4] 飲食品の調製

以下の組成の飴を製造した。

高メトキシルペクチン粉体	0.5%
砂糖	47.5%
水飴	49.0%
香料	1.0%
水	2.0%

産業上の利用の可能性

本発明のヒスタミン遊離抑制剤は、血液中のヒスタミン濃度を低下させる効果があり、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、花粉症などの治療及び／又は予防に有用であり、且つ安全性が高く長期連続使用が可能である。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

1. ペクチン若しくはその塩、又はペクチンの加水分解物を有効成分として含んでなるヒスタミン遊離抑制剤。
2. ペクチンが、50%以上90%以下のエステル化度を有する高メトキシルペクチンである、請求項1記載のヒスタミン遊離抑制剤。
3. ペクチンが、3%以上50%未満のエステル化度を有する低メトキシルペクチンである、請求項1に記載のヒスタミン遊離抑制剤。
4. ペクチンの加水分解物が、2～100重合度のオリゴガラクトuron酸及び／又はポリガラクトuron酸である、請求項1に記載のヒスタミン遊離抑制剤。
5. ペクチンの加水分解物が、ガラクトuron酸、ラムノース、アラビノース、キシロース、フコース及びガラクトースからなる群から選択される1種又は2種以上を構成成分として含んでなるオリゴ糖である、請求項1に記載のヒスタミン遊離抑制剤。
6. アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、気管支ぜん息、消化管潰瘍、及び／又は花粉症を予防及び／又は治療するための、請求項1～5のいずれか1項に記載のヒスタミン遊離抑制剤。
7. 請求項1～6のいずれか1項に記載の抑制剤を含んでなる医薬組成物。
8. 請求項1～6のいずれか1項に記載の抑制剤を含んでなる化粧品。
9. 請求項1～6のいずれか1項に記載の抑制剤を含んでなる飲食品。

図 1

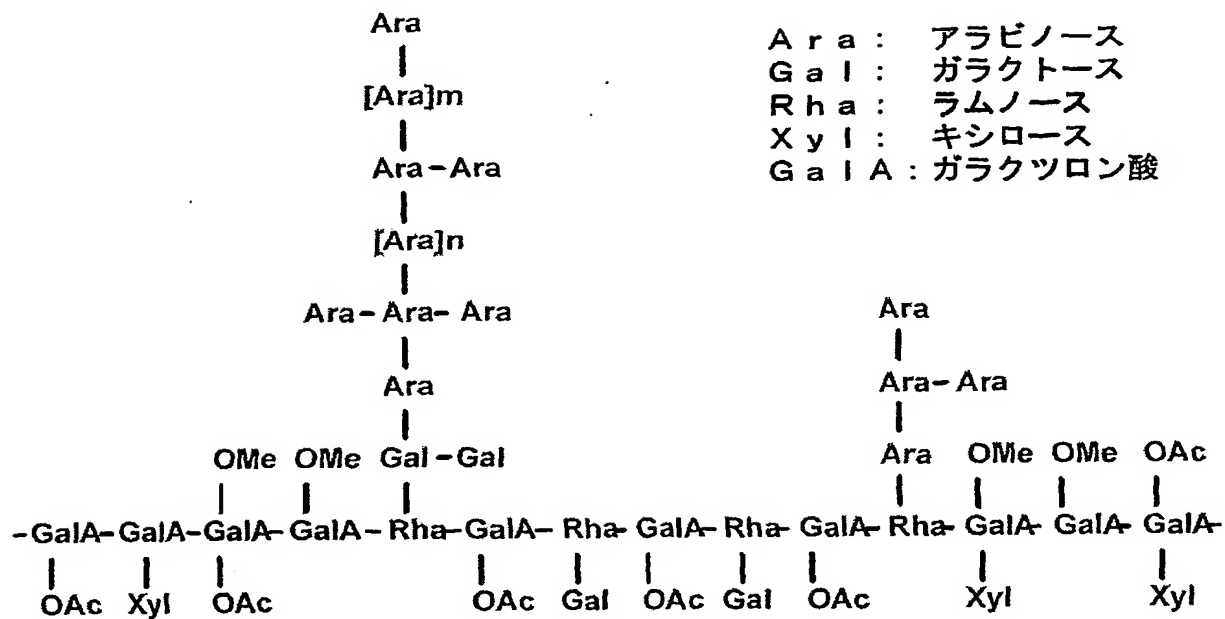


図 2

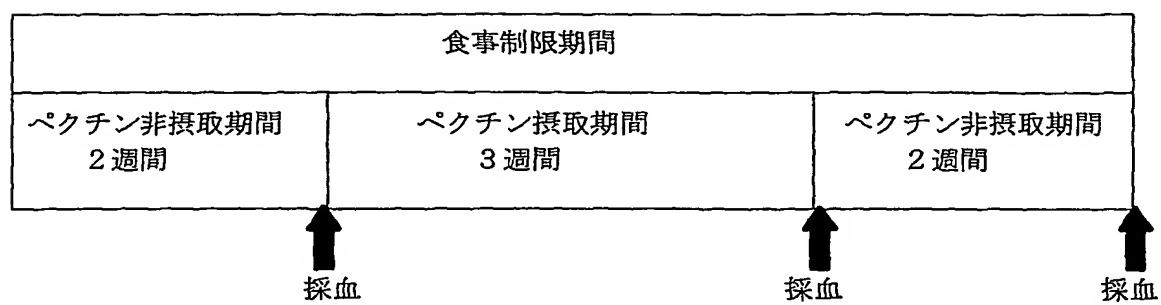
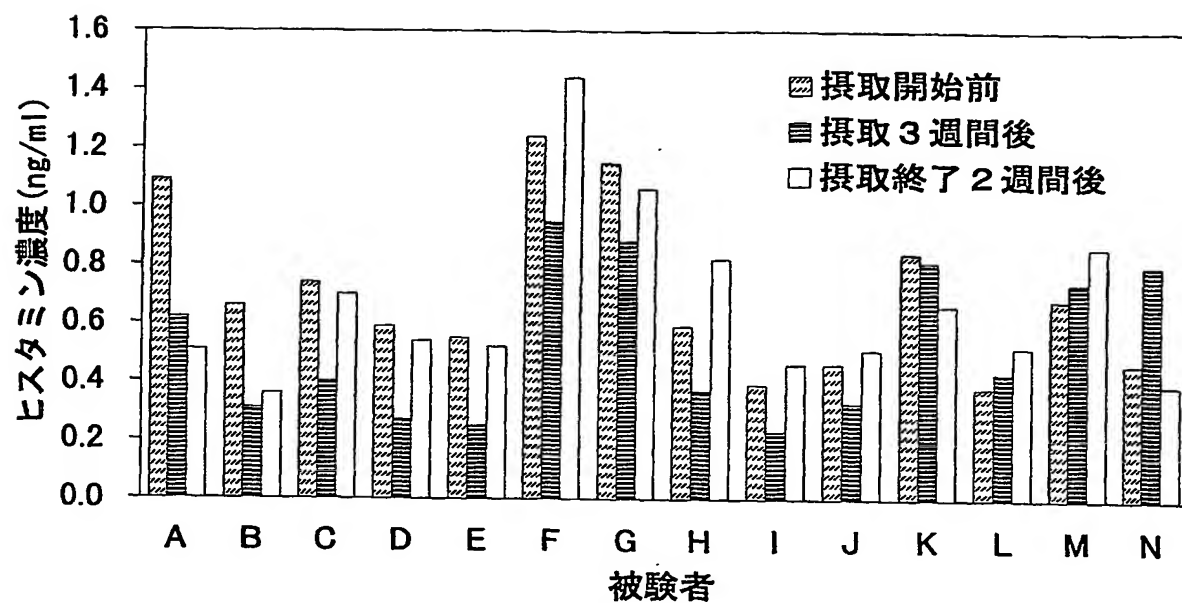


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/12002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/7016, 31/702, 31/732, 7/00, A61P1/04, 11/02, 11/06,
17/00, 17/04, 27/14, 43/00, C08B37/06, C07H3/04, 3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/7016, 31/702, 31/732, 7/00, C08B37/06,
C07H3/04, 3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-233777 A (Yakult Honsha Co., Ltd.), 28 August, 2001 (28.08.01), Full text (Family: none)	1-3, 6-9 4, 5
X A	MAEDA, Yumie; YAMAMOTO, Masatoshi; MASUI, Toshio, Anti-allergic effects of citrus fruit using the inhibitory effect on the activation of inactive hyaluronidase as an index, Shizuoka-ken Eisei Kankyo Senta Hokoku (1991), 34, 19-23	1-3, 6-9 4, 5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 November, 2003 (04.11.03)


Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61K31/7016, 31/702, 31/732, 7/00, A61P1/04, 11/02, 11/06, 17/00, 17/04, 27/14, 43/00, C08B37/06, C07H3/04, 3/06			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁷ A61K31/7016, 31/702, 31/732, 7/00, C08B37/06, C07H3/04, 3/06			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X A	JP 2001-233777 A (株式会社ヤクルト本社) 2001.08.28, 文献全体 (ファミリーなし)	1-3, 6-9 4, 5	
X A	Maeda, Yumie; Yamamoto, Masatoshi; Masui, Toshio, Anti-allergic effect of citrus fruit using the inhibitory effect on the activation of inactive hyaluronidase as an index, Shizuoka-ken Eisei Kankyo Senta Hokoku (1991), 34, 19-23	1-3, 6-9 4, 5	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 04.11.03		国際調査報告の発送日 18.11.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 	
		4P	8615
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	